Heme synthesis

SuccinylcoA + **glycine** gives **ALA**with **ALAsynthase**

و دة بيتم على خطوتين في الاولى بشيلال **coA**و في التانيةبشيل **CO_2**

دة هو ال key enzyme ومحتاج **PLP** وبيبقى inhibited by hemeاللي هو ال end product of the pathway

2ALA form **porphobilinogen** with **ALAdehydratase**

الporphobilinogenفيه *propionate* side chain and *acetate* side chain and *methylamine* side chain

ييجي ال **PBGdeaminase** يشيل**NH_3** من**4** **4porphobilinogen** و يمسكهمفي بعض يعمل **hydroxymethylbilane** اللي هو linear tetrapyrole

و لوحده يتشال منه **water** و يتلف يمسك في بعضه **uroporphyrinogen1** و دة ملوش لازمة في الجسم

أو اللي بيحصل فعلا بقى ان **uroporphyrinogen 3 synthase** يشيل**water** ويعمل **uroporphyrinogen3**

و الفرق بين 1 و 3ال*acetate and propionate side chains*مقلوبين

نعمل بعد كدة **decarboxylation** لuro 1 أو 3 يشيل **4 CO_2**واحدة من كل pyrrole ring

كل ال acetateيتحولوا ل methyl ودة يتسمى **coproporphyrinogen 1 or 3**

من الملاحظ ان *كدة ال polarity قلت* عشان شلت ال acetateاللي كان فيها carboxylوحطيت methyl which is non polar

و بالتالي ال uroبينزل في ال urineعشان هو more soluble في حين ال copro is less solubleبالتالي ينزل في ال stool

ييجيبقى**oxidase**بيشتغل على **copro 3**فقط يحول 2 propionate الى2 vinyl

المحصلة ان عندي *2propionate* and *2vinyl* , *4methyl*

و دة يتسمى **protoporphyrinogen 9**

اي حاجة اسمها inogen**ملهاش لون** لكن لو حصله **oxidation**يديني لون**

في النهاية بدخل ال ferrousفي وسط ال ring بال **ferrochelatase** و بيعمل coordination bonds مع ال nitrogen of rings

VISIT…

LANZAROTE

Caliente.COM

و بكدة أكون عملت heme

أي مشكلة في ال pathway دة يعمل **Porphyria**

ال porphyria سببها partial deficiency of one of the enzymes of heme synthesis

و لازم نقول partial لأن لو complete الشخص ما يقدرش يعيش من غير heme لأني كمان مقدرش اخده من الأكل

لو في أي مشكلة في أي enzyme اللي قبل ال enzymeيزيد واللي بعديه يقل

لو اللي هيزيد ALA . PBG , uroporphyrinogen هينزلوا في ال urine لأنهم soluble

لو اللي هيزيدcoproporphyrinsبينزل في ال urine or stool

لو اللي زايد ال protoporphyrinogenينزل في ال stoolعشان هو insoluble

فيه نوعين من ال porphyriaعلى حسب ال enzyme الناقص في ال liver تتسمى hepatic porphyria أو في ال bone marrow تتسمى erythropoietic porphyria

الأسباب الخاصة بال bone marrow هتبقى الحاجات اللي بتزيد عالية باستمرار لأن ال bonemarrowبيعمل RBC كتير على طول

لكن في حالات ال liverهتزيد الحاجات دي لو ال requirement زاد زي مثلا لو اتعرضت لبعض ال drugs اللي ال cytochromes P450بيعملها detoxificationعشان في الحالة دي هحتاج أصنع heme كتير لأن كمان ال cytochromes P450 دول في الواقع suicidal enzymesيعني *بعد ما تشتغل تتكسر على طولو يفقد القدرة على العمل*

عامة ال porphyrinogen لو اتعرضلل air or lightبيحصلهمoxidationspontaneousويدونيporphyrins

PGB synthase or **deaminase** deficiency causes acute porphyria

ويزيد ال PBG and ALAودول *toxic for nervous tissue*ويقال ان ده عشان هي *inhibit ATPase activity in nervous tissues*

ودة يعمل nerve injuryيسبب abdominal pain(in sympathetic nerve injury) peripheral neuropathy(in sensory nerve injury) muscular paralysis(in motor nerve injury)neuropsychiatric disorders(in CNS injury)

أي enzymeتاني بقى ينقص يزود ال porphyrinogensودول بيتحولوا ل porhyrins و بالضوء بيطلعوا Reactive Oxygen Species (**ROS**) و دي خطر بتعمل lysosomaldamage then skindamage and blisters

و دة اسمه photosensitivity porphyria عشان الشخص دة لو ما اتعرضش للضوء مش هيجراله حاجة

بالتالي دة عشان أعالجه ابعده عن الضوء و ما ياخدش drugs اللي بتحتاج cytochrome P450 و اديله *IV hematin*

ALA synthase if deficient no porphyria occurs

عشان دةأول enzyme بس في نفس الوقت مش هعرف اعمل heme و بالتالي على طول anemia

لو ال **ALA dehydratase or deaminase** ناقص يزود ال ALA and PBG

و دة يعمل acute intermittent porphyria و كمان يحصل في ال **lead poisoning** بيعمل inhibition of dehydratase

If **uroporphyrinogen 3 synthase** is deficient it causes congenital erythropoietic porphyria which is the most sever pophyria

و ساعتها ال hydroxymethylbilane يتحول spontaneously to uro 1 and copro 1 و دة يعمل skin manifestations

If **uropophyrinogen decarboxylase** is deficient uro 1 and uro 3 are increased and causes porphyria cutaneatarda which causes skin manifestations

If **coproporphyrinogen 3 oxidase** is deficient, it causes hereditary coproporphyria

و دة كمان ممكن يحصل في حالات ال **lead poisoning**

If **ferrochelatase** is deficient it causes congenital protoporphyria يزيد ساعتها ال protoporphyrin 9 و ينزل في ال stool

و دة كمان بيحصل في حالات ال **lead poisoning**

يبقى في النهاية ال lead poisoning بيأثر على 3 أماكن و هي

ALA dehydratase

Coproporphyrinogen 3 oxidase

Ferrochelatase

و لذلك بنقول ان ال lead poisoning يعمل neurological manifestations and skin manifestations

لأنه بيزود ال ALA and porphyrinogens يعني شغال في السكتين

<u>**Catabolism of heme**</u>

الكلام دة بيحصل في ال macrophages

ال RBCلما بتتكسر بتطلع HEMOGLOBIN

ال globin بيتكسر ل amino acids و يعاد استعمالهم

ال heme بقى

يحصله في البداية oxidationبال **oxigenase**و يتحول ل**hydroxyhematin**اللي فيه ferric

و نفس ال **heme oxygenase** دةهيعمل بعد كدة decarboxylationيشيل ال **CO_2** و ال **Fe^{+3}** و يطلع **CO**

و دة هو ال reaction الوحيد في جسم الانسان اللي بيطلع CO

ال ringاتفتحت و المركب الناتج يتسمى **biliverdin** و دة لونه اخضر

يحصله بعد كدة **reduction**بالNADPHو دةيطلع **bilirubin** و دة لونه اصفر كل دة بيحصل في ال tissue macrophages

ال bilirubinبعد كدة لازم يروح للliverعشان نتخلص منه وهو بينزله في ال bile

ال bilirubinيعتبر الى حد كبير insoluble عشان كدة مش سهل يمشي في ال blood

بالتالي لازم يمسك في ال albumin

يتسمى hemobilirubin عشان هو ال *major bilirubin in the blood*

يروح لل liver و هناك ليه receptors مخصوصة تدخله جوة و هناك يمسك في glucuronic acid و العملية دي اسمها conjugationو نسميه ساعتها conjugated bilirubin قبل كدة لما كان ماسك في ال albuminكان اسمه unconjugated bilirubin

و الهدف من ال conjugation اني اخليه soluble عشان اعرف انزله في ال bile

<u>و بكدة يكون دور ال liver 3 حاجات</u>

Uptake

Conjugation

Secretion

ممكن شوية يروحوا ال blood و يبقى اسمه cholebilirubinودة قليل جدا جدا

دة normally لكن لو عملت obstruction of bile duct زي في حالات ال obstructive jaundiceهلاقي ال *cholebilirubin يزيد في ال blood*

في الطبيعي ال conjugatedbilirubinبينزل في ال bile و يروح الintestineبشيل منه بقى ال glucuronic acid لأن هنا خلاص انا مش محتاج ال solubility انا هنزله في ال stool

و بعد كدة ال bacteria تعمله reduction وتحوله الى stercobilinogenو كالعادة *دةملوش لون*

بعد كدة يتحول ل stercobilin by oxidation of air اللي لونه brownودة اللي بيدي لون ال stoolالطبيعي

جزء بسيط من ال stercobilinogenممكن يمتص و يرجع ال liver و ينزل في ال blood

و ساعتها ينزل في ال urine و هو بالفعل poorly soluble بس دي زي ما قولنا كميات بسيطة جدا ويبقى اسمه urobilinogen

بردودةملوش لون بس بيتعرضلل air و يتحول ل urobilin اللي لونه اصفر و دة لون ال normal urine

يعني باختصار ال stercobilinogenهوهوال urobilinogen بس دةبينزل في ال stool و دة في ال urine

يدي لون brown في ال stool عشان كميته كبيرة جدا و يدي لون اصفر في ال urine عشان كميته صغيرة جدا

Conjugated bilirubin level is 0-0.3 mg/dl

Unconjugated bilirubinlevel is 0.2-0.9 mg/dl

يبقى ال total bilirubin in blood 0.2-1.2 mg/dl

ال conjugated bilirubin اسمه كمان direct bilirubin

سبب التسمية ان احنا بنقيسهب **Van den Bergh reaction** يدي result على طول في اقل من دقيقة

بالتالي بنسميه direct-reacting bilirubin أو يعني باختصار direct bilirubin

انما بقى الunconjugated bilirubin بيبقى ماسك في plasma proteins بالتالي ما يديش result في ال reaction

لازم أزود عليه حاجة تفكه من ال plasma proteins زي مثلا ال**methanol** عشان يدي result

بالتالي بنسميه indirect bilirubin

احنا بقى بنقيس ال total serum bilirubin بطريقة ال indirect بعد كدة نقيس ال direct bilirubinبطريقة ال direct و نطرحهم من بعض يطلع ال indirect bilirubin

Conjugated bilirubin is soluble

Unconjugated bilirubin is poorly soluble

Conjugated bilirubin is excreted in urine

Unconjugated bilirubin is not excreted in urine

عشان ماسك في plasma proteins

وعشان هو insoluble ممكن كدة يعدي ال blood brain barrier بش بشرط انه يزيد عن تركيز ال albumin اللي هو تقريبا 20 mg/dl

ساعتها تبتدي كمية تسيب ال albumin و بالتالي يعدي ال blood brain barrier و ممكن كدة يعمل brain damage